

Der Einfluß der hoch-selektiven Vagotomie
auf die Netto-Absorption und die bidirektionalen
Fluxe von Calcium in Duodenum und Ileum der Ratte

von
Gerhard Ruemenapf
aus
Dahn

Diss. Erlangen
1983

1984 № 51 c





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546208_0108

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

Der Einfluß der hoch-selektiven Vagotomie auf die Netto-Absorption und die bidirektionalen Fluxe von Calcium in Duodenum und Ileum der Ratte

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gerhard Ruemenapf
aus
Dahn

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. P.O. Schwille
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1983

Diese Studie wurde zum Teil von der Deutschen Forschungs-
gemeinschaft unterstützt (Schw 201/3).

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
Material und Methoden	3
Analysen, Statistik	4
Ergebnisse	6
Diskussion	7
Zusammenfassung	12
Tabellen	13
Literaturverzeichnis	15

Einführung

Die hochselektive Vagotomie (HSV) ¹ hat in der Therapie der gastroduodenalen Ulkus-Krankheit eine weite Verbreitung gefunden, weil sie die Magensäure stark reduziert. Außer dieser letzteren sind nach HSV bisher wenige Stoffwechseleränderungen bekannt geworden, obwohl hohe Rezidivraten für das ulcus duodeni zunehmend häufiger beobachtet werden. Deshalb erscheint eine Suche nach veränderten Stoffwechselbedingungen infolge HSV gerechtfertigt. Dem Calcium (Ca)-Stoffwechsel kommt bei gastrointestinalen sekretorischen und inkretorischen Prozessen eine Schlüsselrolle zu, weshalb wir uns entschlossen, ersteren nach HSV sorgfältiger zu untersuchen. Dabei wurden diskrepante Befunde erhoben. Bei Patienten mit ulcus duodeni wird die intestinale Ca-Absorption durch HSV erhöht (24). Im Tier (Ratten)-Modell hat alleinige HSV keinen Einfluß auf die intestinale Ca-Absorption, und bei zuvor parathyreoidektomierten (PTX) Ratten wird die Ca-Absorption durch HSV sogar verringert (8). Wahrscheinliche Ursache für diese diskrepanten Ergebnisse scheinen aber nicht Species-Unterschiede zu sein, sondern die zur Bestimmung der Ca-Absorption verwendeten unterschiedlichen Techniken: beim Menschen (24) wurde die Ca-Absorption indirekt mit der Doppelisotopenmethode (20) bestimmt, d.h. nach oraler und parenteraler Verabreichung von ⁴⁷Ca bzw. ⁴⁵Ca aus dem Verlauf der Radio-Aktivitäten beider Ca-Tracer im Plasma. Die hierbei ermittelte Größe spiegelt im wesentlichen die Absorption im Duodenum und im Jejunum wider. Bei der Ratte (8) wurde dagegen mit der "Disappearance" von Radio-Ca (⁴⁷Ca) aus einer in vivo isolierten Duodenumschlinge (31)

¹ Abkürzungen: hochselektive Vagotomie, HSV; Schein-Vagotomie, sHSV; Calcium, Ca; Körpergewicht, K.G.; Parathyreoid-ektomie, PTX; Schein-Parathyreoid-ektomie, sPTX; Lumen-zu-Plasma Flux, LP-Flux; Plasma-zu-Lumen Flux, PL-Flux;

eine Größe gemessen, welche im wesentlichen durch den Ca Lumen-zu-Plasma (LP-) Flux bestimmt wird. Um diese bei Mensch (24) und Ratte (8) differenten Ergebnisse besser interpretieren zu können, wurde in der vorliegenden Untersuchung an Ratten der Einfluß von HSV auf die intestinale Ca-Absorption mittels in situ-Perfusion (28, 29), d.h. die bidirektionalen Flüxe (LP-Flux; Plasma-zu-Lumen, PL-Flux) und die hieraus resultierende Netto-Absorption, gemessen. Die Versuche wurden an parathyreoidea-intakten und an PTX Ratten durchgeführt, d.h. auch bei Tieren, welche keine Möglichkeit zur (Gegen-) Regulation eines drohenden Ca-Abfalls im Serum (über eine vermehrte Sekretion von Parathormon) haben. Die Ergebnisse zeigen, daß HSV bei parathyreoidea-intakten Ratten die Netto-Absorption im Duodenum erhöht, sie jedoch gleichzeitig im Ileum verringert. Umgekehrt nimmt bei PTX Ratten nach HSV die Netto-Ca-Absorption im Duodenum und im Ileum ab.

Material und Methoden

Es wurden 30 männliche Sprague-Dawley Ratten (Gassner, Sulzfeld) mit einem Körpergewicht (K.G.) von 140-150 g verwendet. Sie wurden auf Ratten-Standarddiät (Nr. 1324, Altromin, Lage; enthaltend 0.9 % Calcium, 0.7 % Phosphor, 0.2 % Magnesium und 600 IU Vitamin D₃/kg) und Leitungswasser, beides ad libitum, bei 22-24 °C und ca. 65 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten.

5-12 Tage nach Erhalt wurde die eine Hälfte der Tiere mikrochirurgisch parathyreoidektomiert (PTX), die andere wurde scheinoperiert (Freilegung von Kehlkopf und Trachea, Verschluss der Wunde; sPTX, = parathyreoidea-intakt) und diente als Kontrolle. PTX wurde als erfolgreich betrachtet, wenn das Serum-Ca (Blutentnahme aus der Schwanzvene) 5 Tage nach Operation unter 1.6 mMol/l gefallen war. Jeweils 6-8 Tage nach PTX bzw. sPTX wurde von jeder der beiden Gruppen die eine Hälfte der Tiere zusätzlich vagotomiert (hoch-selektive Vagotomie, HSV; 13), die andere Hälfte scheinoperiert (Hervorlagerung des Magens, sHSV). Nach weiteren 9-11 Tagen wurde im Duodenum und Ileum die Ca-Absorption mittels in situ-Perfusion bestimmt (28, 29). Die Ratten wurden hierzu nach 16-20 h Futterkarenz mit Pentobarbital-Natrium (50 mg/kg K.G., intraperitoneale Injektion, Wiederholung der Dosis bei Bedarf) narkotisiert. Nach Laparotomie, Unterbindung und Durchtrennung des Gallengangs wurde je ein Segment des Duodenums (ca. von 1 bis 9 cm distal des Pylorus) und des Ileums (ca. von 12 bis 2 cm proximal der Ileocoecalclappe) vorsichtig, ohne Verletzung der Gefäße, kanüliert und mit 10 ml auf 37 °C erwärmer, 0.9 %iger Kochsalzlösung ausgespült. Anschließend wurden beide Segmente mit 12 ml/h in situ perfundiert (Lösung war auf 37 °C vorgewärmt; die Ratten lagen über die ganze Versuchsdauer auf 24-26 °C warmen Heizplatten).

Die Perfusionslösung enthielt 160 mMol/l NaCl, 4 mMol/l CaCl₂, als Marker für den LP-Flux 40 µCi/l ⁴⁵Ca (Amersham

Buchler, Braunschweig), als Volumen-Marker (= nicht resorbierbarer Indikator) 50 mg/l Phenolrot. Nach einer Vorperiode von jeweils 40 min wurde das Effluent in 3 Perioden zu je 20 min gesammelt. Nach Beendigung der Perfusion und Blutentnahme aus der A. abdominalis (Serum, für die Bestimmung von Gastrin, s. unten) wurden die Tiere durch Durchtrennung der beiden Hemisphären des Diaphragmas getötet, die perfundierten Segmente, d.h. die Strecke zwischen Einlaß und Auslaßkanüle, reseziert, das Mesenterium vorsichtig abpräpariert, und die Länge der ohne Spannung auf Fließpapier ausgestreckten Segmente bestimmt. Anschließend wurden die Segmente längs aufgeschnitten, die Mukosa abgeschabt und ihr Feucht- (sofort) und Trockengewicht (nach 24 h Lagerung im Muffelofen bei 100 °C) bestimmt.

Analysen

Im Effluent (alle drei 20 min Proben) wurden nach Abzentrifugation von Gewebe-Partikeln (3000 rpm, 20 min, 4 °C) Phenolrot photometrisch (Eppendorf Photometer, Hamburg) bestimmt (1), ^{45}Ca unter Verwendung des Scintillators Unisolve (Zinser, Frankfurt) mit einem Beta-Counter (BF 5000, Berthold, Wildbad), ^{40}Ca durch Atomabsorptionsphotometrie (Elektrolytautomat FL 6, Zeiss, Oberkochen), ebenso Serum-Ca. Eine Quench-Korrektur bei der Messung von ^{45}Ca war nicht notwendig, da die Zähl-Ausbeute im Effluent jener in der Perfusionslösung entsprach. Serum-Gastrin wurde radioimmunologisch gemessen (Antikörper-Endverdünnung 1.5×10^6 , intra/interassay Variationskoeffizient 3 bzw. 9 %, Nachweisgrenze ca. 3 pg/ml).

Berechnungen, Statistik

Die Netto-Ca-Absorption und der Ca LP-Flux wurden in $\mu\text{Mol/cm}$ Segmentlänge per h und in $\mu\text{Mol/gr}$. Mukosafeucht- bzw.

-trockengewicht per h entsprechend der folgenden Gleichungen (18) berechnet, wobei V der Perfusionsrate in ml/h entspricht, die Subskripte a und e der Anfangs- (Perfusionslösung) und End- (Effluent) Konzentration, ^{40}Ca der Gesamt-Ca-Konzentration in $\mu\text{Mol/ml}$, ^{45}Ca der Aktivitäts-Konzentration in cpm/ml , PrQ dem Quotienten aus der Anfangs- und End-Konzentration von Phenolrot, SA der mittleren Spezifischen Aktivität von Ca in $\text{cpm}/\mu\text{Mol}$, L der Länge des Darm-segments in cm, G dem Mukosafeucht- bzw. -trockengewicht in gr.. Die durch die Wasserresorption bedingten Veränderungen von ^{40}Ca und ^{45}Ca werden hierbei über die Konzentrationsveränderung von Phenolrot korrigiert.

$$\text{Netto-Ca-Absorption} = \frac{V \left[(^{40}\text{Ca}_a) - (^{40}\text{Ca}_e) (\text{PrQ}) \right]}{L \text{ bzw. } G}$$

$$\text{LP-Flux} = \frac{V \left[(^{45}\text{Ca}_a) - (^{45}\text{Ca}_e) (\text{PrQ}) \right]}{\text{SA} \times L \text{ bzw. } G}$$

Der PL-Flux wurde als Differenz zwischen LP-Flux und Netto-Absorption berechnet.

Da sich die für die zweite und dritte Sammelperiode bestimmten Parameter statistisch nicht unterscheiden, d.h. nach insgesamt 60 min Perfusion annähernd Gleichgewichtsbedingungen erreicht waren, wurden zur Berechnung der Ergebnisse jeweils der mittlere Wert aus diesen beiden Perioden verwendet. Die Angabe der Werte erfolgt als Mittelwert $\pm$ SEM, die Signifikanz von Unterschieden wurde mit dem t-Test für unverbundene Stichproben bestimmt.

Ergebnisse

1. Allgemeine Daten (Tab. 1)

Serum-Ca war 5 Tage nach PTX auf ca. die Hälfte des Wertes bei parathyreoidea-intakten (=sPTX) Ratten abgefallen. Serum-Gastrin wurde durch HSV erhöht, und zwar sowohl bei sPTX als auch bei PTX Ratten. Die Länge der perfundierten Duodenum- bzw. Ileum-Segmente und auch das Trockengewicht der aus diesen Segmenten gewonnenen Mukosa war in allen Gruppen jeweils etwa gleich groß.

2. Ca-Absorptions-Daten (Tab. 2)

Die bidirektionalen Ca-Fluxe wurden bei sPTX Ratten durch HSV im Duodenum und im Ileum nicht signifikant verändert, weder bei Bezug auf Segmentlänge noch bei Bezug auf das Mukosatrockengewicht. Gleichzeitig nahm aber die Netto-Absorption im Duodenum zu und im Ileum ab.

Bei PTX Ratten wurde durch HSV im Duodenum der LP-Flux verringert, im Ileum der PL-Flux erhöht. Daraus ergab sich im Duodenum und im Ileum eine Abnahme der Netto-Ca-Absorption. Abweichend von unserer vorläufigen Mitteilung (9) wird in dieser auf die Darstellung der auf das Mukosafeuchtgewicht bezogenen Parameter für die Ca-Absorption verzichtet. Labor-interne Kontrollen haben gezeigt, daß die Mukosa-Präparationen noch mit Wasser benetzt waren, woraus sich zu große Feuchtgewichte, sowie eine relativ große Streuung der Einzelwerte ergaben. Wäre auf das Mukosafeuchtgewicht bezogen worden, würden bei sPTX und bei PTX Ratten durch HSV die Veränderungen der Netto-Ca-Absorption im Ileum statistisch nicht zu sichern sein ($p = 0.073$ bzw. 0.051 bei sPTX bzw. PTX Ratten).

Diskussion

Unser bisheriges Verständnis des Einflusses von HSV auf die intestinale Ca-Absorption wird durch eine Diskrepanz zwischen den bei klinischen Untersuchungen und den im Tiermodell gewonnenen Ergebnissen erschwert: während bei ulcus duodeni-Patienten die Ca-Absorption durch HSV (ohne Drainage-Operation) erhöht wird (24), bleibt sie im Rattenmodell nach technisch identisch durchgeführter HSV unverändert (8). Bei Ratten, welchen zuvor die Nebenschilddrüsen entfernt worden waren (PTX), nimmt die Ca-Absorption nach HSV sogar ab (8).

Mit der vorliegenden Untersuchung können wir zeigen, daß diese diskrepanten Ergebnisse wahrscheinlich durch die zur Bestimmung der Ca-Absorption verwendeten unterschiedlichen Techniken bedingt sind. In der vorherigen tierexperimentellen Studie (8) wurde als Maß für die Ca-Absorption die "Disappearance" von Radio-Ca aus einer in situ isolierten Duodenumschlinge (31) bestimmt. Diese Größe hängt im wesentlichen vom LP-Flux des Ca ab. Beim Menschen (24) wurde dagegen die Doppelisotopenmethode (20) verwendet, bei welcher die Ca-Absorption nach oraler und parenteraler Verabreichung von ^{47}Ca bzw. ^{45}Ca indirekt aus dem Verlauf der Radioaktivität beider Ca-Tracer im Plasma während drei Stunden nach Applikation berechnet wird. Der größte Teil des oral verabreichten Ca-Tracers wird hierbei während der ersten 1.5 - 2 Std. nach Applikation resorbiert (20). Die als Ca-Absorption berechnete Größe wird dadurch im wesentlichen durch die Absorption im Duodenum und im Jejunum bestimmt. Die mit den beiden Methoden gewonnenen Ergebnisse sind daher kaum direkt vergleichbar. Jedes der beiden Ergebnisse läßt sich aber gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichen, weil bei dieser die Netto-Ca-Absorption und die bidirektionalen Ca-Fluxe bestimmt wurden. Letztere

zeigt, daß 1) bei parathyreoidea-intakten Ratten die bidi-rektionalen Ca-Fluxe im Duodenum und im Ileum nach HSV nicht signifikant verändert sind, gleichzeitig aber die Netto-Ca-Absorption im Duodenum erhöht und im Ileum verringert ist; 2) bei PTX-Ratten die Netto-Ca-Absorption im Duodenum und im Ileum nach HSV verringert ist, im Duodenum durch eine Abnahme des LP-Fluxes, im Ileum durch eine Zunahme des PL-Fluxes. Die bei parathyreoidea-intakten Ratten nach HSV unveränderte Disappearance von Radio-Ca aus der in vivo isolierten Duodenumschlinge (8) entspricht folgerichtig dem in der vorliegenden Studie unveränderten Ca LP-Flux im Duodenum nach HSV, und die bei PTX Ratten nach HSV verringerte Radio-Ca Disappearance (8) der Abnahme des LP-Fluxes im Duodenum (diese Studie). Umgekehrt stimmt der beim Menschen nach HSV beobachtete Anstieg der Ca-Absorption (24) mit der in dieser Arbeit bei parathyreoidea-intakten Ratten nach HSV beobachteten Zunahme der Netto-Ca-Absorption im Duodenum überein. Unsere jetzigen Ergebnisse zeigen außerdem, daß bei parathyreoidea-intakten Ratten im Gegensatz zum Duodenum im Ileum die Netto-Ca-Absorption infolge HSV abnimmt. Wird angenommen, daß auch beim Menschen quantitativ ein von proximal nach distal gerichtetes Gefälle der Netto-Ca-Absorption besteht, so könnte dieser in anatomisch verschiedenen Darmregionen unterschiedliche Effekte der HSV erklären, warum der Anstieg der Ca-Absorption (24) bis zu 5 Jahren nach HSV weder in einer Zunahme des Urin-Ca (25) noch des Knochenmineralgehalts (23) resultiert. Mehr spezifische Untersuchungen zu dieser bisher unverstandenen Konstellation sind derzeit nicht bekannt, aber wünschenswert. Wodurch die Netto-Ca-Absorption nach HSV, einer auf den Magen-Fundus begrenzten Operation, verändert wird, ist ebenfalls unbekannt (24, 8). Da aber die Netto-Ca-Absorption im Duodenum erhöht und gleichzeitig im Ileum verringert wird, könnten theoretisch mehrere Mechanismen beteiligt sein.

Es ist aber auch möglich, daß sich ein identischer Mechanismus in den verschiedenen Darmabschnitten unterschiedlich auswirkt (15). Idealerweise würde diese Funktion einem humoralen Faktor, modifiziert durch HSV, zukommen. Nach HSV ist Serum-Gastrin erhöht (24, 8, 13, diese Studie), und Gastrin hemmt beim Menschen die intestinale Ca-Absorption (22). Gastrin vermag aber auch Calcitonin zu stimulieren (5,6,27), welches nach einigen Autoren die intestinale Ca-Absorption verringert (17, 26). Deshalb könnte man in der post-HSV-Hypergastrinämie einen potentiellen Mediator einer Hypocalcämie vermuten. Gegen diese Annahme spricht aber, daß bei thyreo-parathyreoidektomierten Ratten die Ca-Absorption durch Applikation des biologisch aktiven Pentapeptid-Fragments von Gastrin nicht verringert wird (8), d.h. ein direkter Einfluß von Gastrin auf die intestinale Ca-Absorption ist unwahrscheinlich. Gegen eine Interferenz von Calcitonin mit Hypergastrinämie nach HSV spricht, daß Serum-Calcitonin bei Ratten und Menschen nach HSV nicht verändert ist (25, 19).

Alternative Erklärungen erfordern einige Kommentare. Gegenwärtig bevorzugen wir die Vermutung, daß, zumindest bei der Ratte, HSV die Ca-Absorption per se verringert. Mit dieser Annahme würde übereinstimmen, daß HSV bei PTX-Ratten, d.h. bei Ratten ohne Regulationsmöglichkeit auf der funktionellen Achse Serum-Ca-Abfall - Parathormon-Anstieg - Stimulation von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ - Stimulation der Ca-Absorption (4), zur Abnahme der Netto-Ca-Absorption führt, wenn auch mittels regional unterschiedlicher Mechanismen (Abnahme des LP-Fluxes im Duodenum, Zunahme des PL-Fluxes im Ileum). Bei den parathyreoidea-intakten (sPTX), nicht bei den PTX-Ratten, könnte das durch eine verminderte Absorption drohende Ca-Defizit durch einen von Parathormon abhängigen Mechanismus verhindert werden, z.B.

durch Stimulation der renalen Hydroxylierung (in 1- α -Stellung) von 25-Hydroxyvitamin D_3 nach 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (11, 10), welches auf die intestinale Ca-Absorption hoch wirksam ist (7, 21). Obgleich derzeit noch spekulativ, würde diese Reihenfolge der Ereignisse damit übereinstimmen, daß bei den vagotomierten parathyreoidea-intakten Ratten gegenüber den vagotomierten PTX-Ratten die Ca-Absorption nur im Duodenum erhöht wird, nicht aber im Ileum. Durch 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 in physiologischen Dosen wird die Ca-Absorption nur im Duodenum, jedoch nicht in anderen Darmabschnitten erhöht (16). Gegen diese Annahme, daß ein nach HSV drohendes Ca-Defizit bei parathyreoidea-intakten Ratten über einen durch Parathormon vermittelten Mechanismus verhindert wird, spricht, daß nach HSV Serum-Parathormon (8, 4) und Urin-cAMP (25) intakter Individuen normal sind. Aufgrund der bekannten Besonderheiten der radioimmunologischen Messung von Parathormon (3) müssen aber Veränderungen des meßbaren Parathormons nicht notwendigerweise Veränderungen des biologisch aktiven Parathormons reflektieren und umgekehrt. Weiterhin ist denkbar, daß bereits geringe, radioimmunologisch nicht nachzuweisende Veränderungen von Serum-Parathormon einen modifizierenden Einfluß auf die renale Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 und damit auf die intestinale Absorption von Ca haben können.

Neben einem indirekt durch Parathormon vermittelten Einfluß ist auch ein direkter stimulierender Einfluß von niedrigem Plasma-Ca auf die Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 bekannt geworden (12). Ein bei PTX-Ratten nach HSV drohendes Ca-Defizit müßte daher prinzipiell über eine direkte Stimulation von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 kompensiert werden können. Die Diskussion dieser Fragen verlangt aber mehr spezifisches Wissen zum wechselseitigen Einfluß von Parathormon und Serum-Ca auf die Bildung von 1,25-

Dihydroxyvitamin D₃ und den gesamten Vitamin D-Status nach HSV allein und in Kombination mit Beeinträchtigung der Nebenschilddrüsen-Funktion.

Bei den Daten der nicht vagotomierten Ratten (sHSV, Tab. 2) fällt auf, daß die Ca-Fluxe und die Netto-Ca-Absorption nach PTX und sPTX etwa gleich groß sind. Dies steht im Widerspruch zu unseren früheren Untersuchungen, nach denen die "Disappearance" von Radio-Ca aus der in vivo isolierten Duodenum-Schlinge durch PTX verringert wird (8). Daß die Gründe hierfür allein in den zur Bestimmung der Ca-Absorption verwendeten unterschiedlichen Techniken liegen, ist unwahrscheinlich. Obwohl diese Untersuchung und die frühere (8) unter sonst identischen Bedingungen durchgeführt wurden, sind z.B. jahreszeitliche Einflüsse auf den Versorgungszustand der Tiere mit Vitamin D und die intestinale Ca-Absorption nicht auszuschließen. Solche Vermutungen könnten erklären, weshalb ähnlich diskrepante Ergebnisse auch von anderen Untersuchungen bekannt sind (Übersicht 30). Von weiterem Interesse ist, daß analog der Existenz von extrathyreoidalem Calcitonin (2), extra-renaler Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (14), wir vorläufige Hinweise für extraparathyreoidale, splanchnische Produktion von Parathormon-Immunoreaktivität haben (Porta/Aorta-Gradient > 1; 19). Theoretisch könnten alle diese Variablen durch HSV allein oder in Kombination mit PTX modifiziert werden.

Zusammenfassung

Bei parathyreoidea-intakten und parathyreoidektomierten Ratten wurde der Einfluß von hoch-selektiver Vagotomie (HSV) auf die Netto-Absorption und die bidirektionalen (Lumen-zu-Plasma, LP-; Plasma-zu-Lumen, PL-) Fluxe von Calcium (Ca) im Duodenum und im Ileum bestimmt.

Bei parathyreoidea-intakten Ratten werden die Ca-Fluxe im Duodenum und im Ileum durch HSV nicht signifikant verändert. Trotzdem nimmt die Netto-Ca-Absorption im Duodenum zu und im Ileum ab. Bei parathyreoidektomierten Ratten wurde durch HSV der LP-Flux im Duodenum verringert, im Ileum der PL-Flux erhöht, woraus in beiden Darmabschnitten eine Abnahme der Netto-Absorption resultiert.

Es wird vermutet, daß 1) HSV bei intakten Ratten die Netto-Ca-Absorption im Duodenum und Ileum unterschiedlich beeinflusst; 2) HSV nach vorheriger Parathyreoidektomie die Ca-Bilanz des Körpers beeinträchtigt; 3) metabolische Auswirkungen der HSV bisher nicht ausreichend studiert wurden.

Tabelle 1: Gesamtserumcalcium, Serumgastrin, Länge der Darmsegmente und Mukosatrockengewichte von Duodenum und Ileum bei parathyreoidektomierten (PTX), scheinparathyroid-ektomierten (sPTX) Ratten nach hochselektiver Vagotomie (HSV) oder Scheinoperation (sHSV) am Magen

	sPTX		PTX		
	sHSV	HSV	sHSV	HSV	
	(7)	(8)	(9)	(6)	
Serumcalcium gesamt	mMol/l	2.31 $\pm$ 0.03	2.37 $\pm$ 0.03	1.09 $\pm$ 0.03	1.08 $\pm$ 0.02
Serumgastrin	pg/ml	103 $\pm$ 13	191 $\pm$ 44*	90 $\pm$ 11	172 $\pm$ 22**
Länge der Darmsegmente	cm				
Duodenum		8.8 $\pm$ 0.2	8.5 $\pm$ 0.3	8.2 $\pm$ 0.2	8.4 $\pm$ 0.3
Ileum		9.7 $\pm$ 0.4	10.1 $\pm$ 0.6	9.8 $\pm$ 0.3	10.7 $\pm$ 0.7
Mukosatrockengewicht	mg				
Duodenum		61 $\pm$ 2	59 $\pm$ 2	63 $\pm$ 3	66 $\pm$ 4
Ileum		64 $\pm$ 3	67 $\pm$ 5	67 $\pm$ 4	75 $\pm$ 7

() : Anzahl der Beobachtungen; Mittelwerte $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes; Signifikanz der Unterschiede, T-Test für unverbundene Stichproben: *, **: $p < 0,05$, $0,01$ HSV (vagotomiert) gegenüber sHSV (scheinoperiert).

Tabelle 2: Calciumtransport, bezogen auf Darmlänge (A) und Mukosatrokengewicht (B), aufgeschlüsselt nach Nettoabsorption, Lumen-zu-Plasma-Flux und Plasma-zu-Lumen-Flux, bei parathyreoidektomierten (PTX) und scheinparathyreoidektomierten (sPTX) Ratten nach hochselektiver Vagotomie (HSV) bzw. Scheinoperation (sHSV) am Magen.

	sPTX				PTX			
	sHSV		HSV		sHSV		HSV	
	(7)		(8)		(9)		(6)	
<u>A. Calciumtransport pro</u>								
Einheit Darmsegment-								
länge; pmol/cm pro h								
Duodenum								
Lumen-zu-Plasma Flux	845	± 27	916	± 52	884	± 58	668	± 38**
Plasma-zu-Lumen Flux	67	± 13	21	± 59	56	± 19	29	± 27
Nettoabsorption	778	± 26	895	± 34*	828	± 50	639	± 38**
Ileum								
Lumen-zu-Plasma Flux	406	± 39	364	± 49	394	± 81	400	± 28
Plasma-zu-Lumen Flux	55	± 57	150	± 58	1	± 25	83	± 49*
Nettoabsorption	351	± 66	214	± 43*	393	± 24	317	± 37*
<u>B. Calciumtransport</u>								
pro Einheit Mukosatrok-								
engewicht; μ Mol/gr.pro h								
Duodenum								
Lumen-zu-Plasma Flux	122	± 3	132	± 8	117	± 7	86	± 5**
Plasma-zu-Lumen Flux	10	± 2	3	± 8	8	± 3	4	± 3
Nettoabsorption	112	± 4	129	± 6**	109	± 6	82	± 4*
Ileum								
Lumen-zu-Plasma Flux	62	± 5	55	± 7	59	± 5	58	± 6
Plasma-zu-Lumen Flux	9	± 9	22	± 8	0.4	± 3	13	± 7*
Nettoabsorption	53	± 9	33	± 7*	58	± 13	45	± 5*

(): Anzahl der Beobachtungen; Mittelwerte $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes; Signifikanz der Unterschiede, T-Test für unverbundene Stichproben: *,** $p < 0.05$, 0,01 HSV (vagotomiert) gegenüber sHSV (scheinoperiert).

Literaturverzeichnis

- 1) Allen, W.M.: A simple method for analyzing complicated absorption curves, of use in the colorimetric determination of urinary steroids. J. Clin. Endocr. 10, 71-76 (1950)
- 2) Becker, K.L., Geelhoed, G., O'Neill, W., Monakhan, G.K., Snider, R.H., Moore, C.F., Silva, O.L.: Calcitonin in tissues of thyroidectomized monkeys. Experientia 36, 609-610 (1980)
- 3) Berson, S.A. and Yalow, R.S.: Immunochemical heterogeneity of parathyroidhormone in plasma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 1037-1047 (1968)
- 4) Boyle, I.T., Gray, R.W. and DeLuca, H.F.: Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 2131-2134 (1971)
- 5) Care, A.D., Bruce, J.B., Boelkins, J., Kenny, A.D., Conway, H. and Anast, C.S.: The role of pancreaticozyminocholecystokinin and structurally related compounds as calcitonin secretagogues. Endocrinology 89, 262-271 (1971)
- 6) Cooper, C.W., Schwesinger, W.H., Mahgoub, A.M. and Ontjes, D.A.: Thyrocalcitonin: stimulation of secretion by pentagastrin. Science 172, 1238-1240 (1971)
- 7) Dowdle, E.B., Schachter, D. and Schenker, H.: Requirement for vitamin D for the active transport of calcium by the intestine. Am. J. Physiol. 198, 269-274 (1960)

- 8) Engelhardt, W., Grohman, C., Schwille, P.O. and Geus, A.: Calcium absorption in the rat as influenced by highly selective vagotomy with special regard to endogenous gastrin. Res. Exp. Med. 180, 1-9 (1982)
- 9) Engelhardt, W., Rümenapf, G. and Schwille, P.O.: Einfluß von Vagotomie auf den intestinalen Calcium-Transport bei parathyroidintakten und parathyroidektomierten Ratten. Z. Gastroenterol. 19, 568 (1981)
- 10) Fraser, D.R. and Kodicek, E.: Unique biosynthesis by the kidney of a biologically active vitamin D metabolite. Nature 228, 764-766 (1970)
- 11) Garabedian, M., Holick, M.F., DeLuca, H.F. and Boyle, I.T.: Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by the parathyroid glands. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 1673-1676 (1972)
- 12) Halloran, B.P., Hulter, H.N., Toto, R.D. and Levens, M.: Regulation of plasma $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ by PTH and CA. In: Vitamin D, Basic Research and its Clinical Application. Proceedings of the Fifth International Workshop on Vitamin D, Williamsburg/Va., USA, February 1982. Walter de Gruyter, Berlin New York, 467-469 (1982)
- 13) Hanisch, E., Schwille, P.O. and Engelhardt, W.: Superselective vagotomy sparing blood vessels in the rat - a useful tool in stress ulcer prevention. Res. Exp. Med. 175, 293-299 (1979)
- 14) Lambert, P.W., Stern, P.H., Avioli, R.C., Brackett, N.C., Turner, R.T., Greene, A., Fu, I.Y. and Bell, N.H.: Evidence for extrarenal production of $1\alpha,25\text{-Dihydroxyvitamin D}$ in

man. J. Clin. Invest. 69, 722-725 (1982)

- 15) Lee, D.B.N., Walling, M.W., Gafter, U., Silis, V. and Coburn, J.W.: Calcium and inorganic phosphate transport in rat colon. Dissociated response to 1,25-dihydroxy-vitamin D₃. J. Clin. Invest. 65, 1326-1331 (1980)
- 16) Lee, D.B.N., Walling, M.M., Levine, B.S., Gafter, U., Silis, V., Hodsman, A. and Coburn, J.W.: Intestinal and metabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in normal adult rat. Am. J. Physiol. 240, G90-G96 (1981)
- 17) Olson, E.B., DeLuca, H.F. and Potts, J.T.: Calcitonin inhibition of vitamin-D induced intestinal calcium absorption. Endocrinology 90, 151-157 (1972)
- 18) Petith, M.M. and Schedl, H.P.: Duodenal and ileal adaptation to dietary calcium restriction: in vivo studies in the rat. Am. J. Physiol. 231, 865-871 (1976)
- 19) Rittinger, C., Schwille, P.O. and Engelhardt, W.: Effects of various types of vagotomy on calcium metabolism and related hormones in the rat. Eur. surg. Res. 14, 77 (1982)
- 20) Roelofs, J.M.M. and Raymakers, J.A.: Calculation of three hours calcium absorption from a double isotope test; a simplified method. Clin. Chim. Acta 67, 53-62 (1976)
- 21) Schachter, D.: Vitamin D and the active transport of calcium by the small intestine. In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes. Wasserman, R.H. (ed.). Academic Press, New York, 1963, 197-200

- 22) Scholz, D. and Schwille, P.O.: Effects of acutely infused pentagastrin and somatostatin on intestinal calcium absorption in humans. *Miner. Electrolyte. Metab.* 7, 76-85 (1982)
- 23) Scholz, D., Schwille, P.O., Bieger, D., Schley, H.W., Zeuner, E. and Engelhardt, W.: Intestinale Calciumabsorption, Calciumstoffwechsel, Gastrin und calcitrope Hormone vor und nach hochselektiver Vagotomie bei Duodenalulcus (submitted for publication)
- 24) Scholz, D., Schwille, P.O., Engelhardt, W. and Morcinietz, C.: Calcium metabolism following proximal gastric vagotomy in man. In: *Vitamin D, Basic Research and its Clinical Application. Proceedings of the Fourth Workshop on Vitamin D, Berlin, West Germany, February 1979.* (eds.) Norman, A.W., Schaefer, K., Herrath, D.v., Grigoleit, H.-G., Coburn, J.W., DeLuca, H.F., Mawer, E.B., Suda, T. Walter de Gruyter, Berlin New York, 1979, 1019-1022
- 25) Schwille, P.O., Scholz, D., Engelhardt, W., Rittinger, C., Schley, H.W., Mühe, E. and Schwendtnner, H.: Controversies in calcium metabolism following selective-proximal vagotomy (SPV) in human duodenal (UD) ulcer patients and in rats. In: *Vitamin D, Chemical, Biochemical and Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism. Proceedings of the Fifth Workshop on Vitamin D, Williamsburgh/Va., USA, February 1982.* (eds.) Norman, A.W., Schaefer, K., Herrath, D.v., Grigoleit, H.-G. Walter de Gruyter, Berlin New York, 1982, 1035-1040
- 26) Swaminathan, R., Ker, J. and Care, A.D.: Calcitonin and intestinal calcium absorption. *J. Endocr.* 61, 83-94 (1974)

- 27) Vantini, I., Cominacini, L., Piubello, W., Ghidini, O., Fattovich, G., Ederle, A., Benini, L., Cocchetto, R., Cavallini, G., LoCascio, V. and Scuro, L.A.: Effects of exogenous gastrointestinal peptides containing the C-terminal tetrapeptide of gastrin on calcium, calcitonin and parathormone serum levels in man. *Hepato-Gastroenterol.* 28, 43-48 (1981)
- 28) Wasserman, R.H. and Comar, C.L.: The parathyroids and the intestinal absorption of Ca, Sr and phosphate ions in the rat. *Endocrinol.* 69, 1074-1079 (1961)
- 29) Wasserman, R.H., Kallfelz, F.A. and Comar, C.L.: Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. *Science* 133, 883-884 (1961)
- 30) Wilkinson, R.: Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. In: *Calcium, phosphate and magnesium metabolism*, (ed.) Nordin, B.E.C. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, 1976, 113-161
- 31) Winter, M., Morava, E., Simon, G. and Sós, J.: The role of the parathyroid glands in the absorption of calcium from the small intestine. *J. Endocr.* 47, 65-72 (1970)

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. P.O. Schwille für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. W. Engelhardt für seine wertvollen Anregungen und Hilfestellungen sowie B. Schreiber und K. Schwille für die technische Hilfe.

Lebenslauf

Ich, Gerhard Ruemenapf, wurde am 04.06.1957 als Sohn von Textilingenieur Hans Ruemenapf und seiner Frau Sitta, geb. Kölln, in Dahn (Pfalz) geboren.

- Juni 1960: Umzug der Familie nach Schmallenberg (Sauerland)
- 1964 - 1967: Besuch der Grundschule Schmallenberg
- 1967 - 1971: Besuch des staatlichen Gymnasiums Schmallenberg
- Juni 1971: Umzug der Familie nach Bamberg
- 1971 - 1976: Besuch des Clavius-Gymnasiums, Bamberg
- 25.06.1976: Bestehen der Reifeprüfung (Abitur) ebenda
- 01.07.1976: Ableistung des Grundwehrdienstes im 7/ Sanitätsbataillon 4 Regensburg als San.-Soldat
- 01.11.1976: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der FAU Erlangen-Nürnberg
- August 1978: Bestehen des Physikums
- August 1979: Bestehen der 1. ärztlichen Prüfung
- März 1982: Bestehen der 2. ärztlichen Prüfung
- April 1982 bis März 1983: PJ an der französischen Partneruniversität Rennes (Bretagne)
07. April 1983: Bestehen des schriftlichen Teils der 3. ärztlichen Prüfung
14. April 1983: Bestehen des mündlichen Teils der 3. ärztlichen Prüfung

